

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

11 Veröffentlichungsnummer:

0 054 946
A1

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 81110620.2

51 Int. Cl.³: C 07 D 237/22

22 Anmeldetag: 19.12.81

30 Priorität: 22.12.80 DE 3048487

71 Anmelder: CASSELLA Aktiengesellschaft, Hanauer Landstrasse 526, D-6000 Frankfurt am Main 61 (DE)

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung: 30.06.82
Patentblatt 82/26

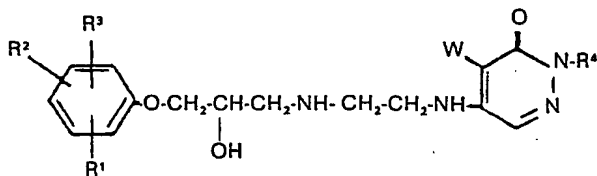
72 Erfinder: Raabe, Thomas, Dr., Schillerstrasse 5, D-6451 Rodenbach (DE)
Erfinder: Bohn, Helmut, Dr., Kranzberggring 11, D-6369 Schöneck (DE)
Erfinder: Martorana, Piero A., Dr., Kaiser-Friedrich-Promenade 108, D-6380 Bad Homburg v.d. H. (DE)
Erfinder: Nitz, Rolf-Eberhard, Dr., Heinrich-Bingemer-Weg 64, D-6000 Frankfurt am Main 60 (DE)

84 Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

74 Vertreter: Urbach, Hans-Georg, Dr. et al, Hanauer Landstrasse 526, D-6000 Frankfurt am Main 61 (DE)

54 Basisch substituierte Pyridazine, ihre Herstellung und ihre Verwendung.

57 Pharmakologisch wertvolle basisch substituierte Pyridazine der allgemeinen Formel I



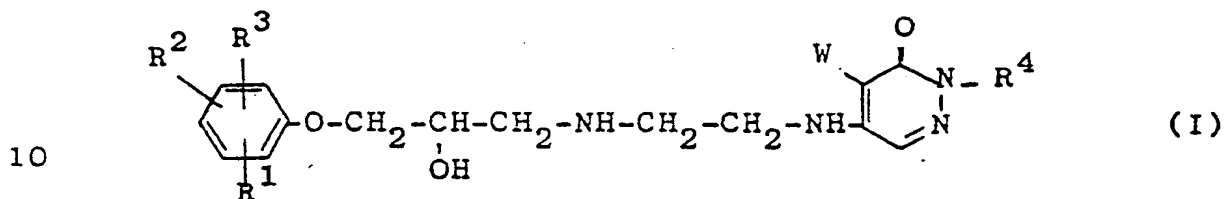
(I)

worin R¹, R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Alkyl, Alkoxyalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Phenyl, Alkoxy, Hydroxyalkoxy, Alkoxy-alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Cycloalkoxy, Phenalkoxy, Alkanoyl, Acylamino, einen -NH-CO-R⁵- Rest, wobei R⁵ für Morpholino, Piperidino oder 1-Pyrrolidinyl steht, einen gegebenenfalls substituierten Ureido-Rest, R⁴ Wasserstoff oder niederes Alkyl und W Wasserstoff, Chlor oder Brom bedeuten, sowie deren Säureadditionssalze und deren Herstellung nach Analogieverfahren.

EP 0 054 946 A1

1 Basisch substituierte Pyridazine, ihre Herstellung und
ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmakologisch wert-
5 volle basisch substituierte Pyridazine der allgemeinen
Formel I



worin R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff,
Halogen, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Alkyl, Alkoxy-
alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Phenyl,
15 Alkoxy, Hydroxyalkoxy, Alkoxy-alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyl-
oxy, Cycloalkoxy, Phenalkoxy, Alkanoyl, Acylamino, einen
-NH-CO- R^9 - Rest, wobei R^9 für Morpholino, Piperidino oder
1-Pyrrolidinyll steht, einen gegebenenfalls substituierten
Ureido-Rest, R^4 Wasserstoff oder niederes Alkyl und W
20 Wasserstoff, Chlor oder Brom bedeuten, sowie deren Säure-
additionssalze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen in der
Alkanolamin-Seitenkette ein asymmetrisches C-Atom und kön-
25 nen daher in recemischen und optisch aktiven Formen existie-
ren. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter den
Verbindungen der allgemeinen Formel I auch mögliche Stereo-
isomere und optisch aktive Verbindungen und Mischungen da-
von, insbesondere das Racemat, verstanden.

30 Die für R^1 , R^2 und R^3 genannten Substituenten besitzen ne-
ben Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl
und Phenyl insbesondere folgende Bedeutungen:

35 Alkyl mit 1 bis 8, vorzugsweise 1 bis 4 C-Atomen, z.B. Me-
thyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-
Butyl, sec.-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, tert.-
Pentyl, n-Hexyl, Isohexyl, n-Heptyl, n-Octyl; Alkenyl mit
bis zu 6, vorzugsweise 3 oder 4, C-Atomen, beispielsweise

0054946

- 1 Vinyl, Allyl, 1-Propenyl, Isopropenyl, Methylallyl, Crotyl,
2-Pentenyl, 2-Hexenyl;
Alkynyl mit bis zu 6, vorzugsweise 3 oder 4, C-Atomen, z.B.
Propargyl;
- 5 Cycloalkyl mit einer Ringgröße von 5 bis 8, vorzugsweise 5
oder 6, C-Atomen, z.B. Cyclopentyl und Cyclohexyl;
Cycloalkenyl mit einer Ringgröße von 5 bis 8, vorzugsweise
5 oder 6, C-Atomen, z.B. Cyclopentenyl;
Alkoxy mit 1 bis 8 C-Atomen, z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy,
- 10 Butoxy, Isopropoxy, Isohexyloxy, n-Heptyloxy, n-Octyloxy,
Pentyloxy; Cycloalkoxy mit einer Ringgröße von 5 bis 8 C-
Atomen im Cycloalkylteil, vorzugsweise Cyclopentyloxy und
Cyclohexyloxy;
Alkenyloxy mit bis zu 6, vorzugsweise 3 oder 4, C-Atomen,
z.B. Allyloxy, Methylallyloxy, Crotyloxy, 2-Hexenyloxy;
- 15 Alkynyloxy mit bis zu 6, vorzugsweise 3 oder 4, C-Atomen,
beispielsweise Propargyloxy;
Alkanoyl mit 1 bis 6 C-Atomen, beispielsweise Formyl, Acet-
yl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl,
- 20 Pivaloyl, Alkoxyalkoxy mit insgesamt bis zu 8 C-Atomen, wo-
bei der Alkoxyalkoxyrest von der Form R^6O-R^5O- ist und R^5
einen Alkylenrest mit 2 bis 7 C-Atomen, R^6 einen Alkylrest
mit 1 bis 6 C-Atomen darstellt und die Reste R^5 und/oder R^6
bei 3 und mehr C-Atomen auch verzweigt sein können. Bei-
- 25 spiele für geeignete Alkoxyalkoxyreste sind: 2-Methoxy-eth-
oxy, 2-Ethoxy-ethoxy, 3-Methoxy-n-propoxy, 2-Methoxy-n-
propoxy, 4-Methoxy-n-butoxy, 3-Ethoxy-n-propoxy, 2-Ethoxy-
n-propoxy, 4-Ethoxy-n-butoxy, 3-Ethoxy-n-butoxy, 2-Ethoxy-
n-butoxy, 2,2-Dimethyl-2-ethoxy-ethoxy, 3-(n-Propoxy)-n-
propoxy, 2-(n-Propoxy)-n-propoxy, 3-(iso-Propoxy)-n-prop-
- 30 oxy, 2-(iso-Propoxy)-n-propoxy, 2-(n-Propoxy)-ethoxy, 2-
(iso-Propoxy)-ethoxy, 4-(n-Propoxy)-n-butoxy, 3-(n-Prop-
oxy)-n-butoxy, 2-(n-Butoxy)-ethoxy, 2-(sec.-Butoxy)-ethoxy,
2-(tert.-Butoxy)-ethoxy, 3-(n-Butoxy)-n-propoxy, 2-(n-But-
- 35 oxy)-n-propoxy, 3-(iso-Butoxy)-n-propoxy, 3-(sec.-Butoxy)-
n-propoxy, 3-(tert.-Butoxy)-n-propoxy, 4-(n-Butoxy)-n-but-
oxy, 3-(n-Butoxy)-n-butoxy, 2-(n-butoxy)-n-butoxy, 4-(iso-
Butoxy)-n-butoxy, 3-(iso-Butoxy)-n-butoxy, 2-(sec.-Butoxy)-
n-butoxy, 2,2-Dimethyl-2-(n-butoxy)-ethoxy, 2-(n-Butoxy)-1-

1 methyl-ethoxy, 2-(iso-Butoxy)-2-methyl-ethoxy, 5-Methoxy-n-pentyloxy, 4-Methoxy-n-pentyloxy, 3-Methoxy-n-pentyloxy, 5-Ethoxy-n-pentyloxy, 4-Ethoxy-n-pentyloxy, 3-Ethoxy-n-pentyloxy, 5-(n-Propoxy)-n-pentyloxy, 5-(iso-Propoxy)-n-pentyloxy, 56-Methoxy-n-hexyloxy, 5-Methoxy-n-hexyloxy, 4-Methoxy-n-hexyloxy, 6-Ethoxy-n-hexyloxy, 3-Ethoxy-n-hexyloxy, 7-Methoxy-n-heptyloxy;

Alkoxyalkoxy mit 2 bis 6 C-Atomen, wobei der Alkoxyalkylrest von der Form R^8O-R^7 ist und R^8 einen Alkylrest und R^7 einen Alkylenrest darstellen, wobei die Reste R^8 und/oder R^7 , falls sie mehr als 3 C-Atome enthalten, auch verzweigt sein können, beispielsweise: Methoxy-methyl, Ethoxy-methyl, n-Propoxy-methyl, iso-Propoxy-methyl, n-Butoxy-methyl, n-Pentyloxy-methyl, 2-Methoxy-ethyl, 2-Ethoxy-ethyl, 2-n-Propoxy-ethyl, 2-iso-Propoxy-ethyl, 2-n-Butoxy-ethyl, 3-Methoxy-n-propyl, 3-Ethoxy-n-propyl, 3-n-Propoxy-n-propyl, 2-Methoxy-2-methyl-ethyl, 2-Ethoxy-1-methyl-ethyl, 2-n-Propoxy-2-methyl-ethyl, 2-iso-Propoxy-1-methyl-ethyl, 4-Methoxy-n-butyl, 4-Ethoxy-n-butyl, 5-Methoxy-n-pentyl;

20 Hydroxyalkoxy mit 2 bis 6 C-Atomen, beispielsweise 2-Hydroxyethoxy, 3-Hydroxy-n-propoxy, 4-Hydroxy-n-butoxy, 3-Hydroxy-n-butoxy, 5-Hydroxy-n-pentyloxy, 4-Hydroxy-n-hexyloxy, 2-Hydroxy-n-hexyloxy, 2-Hydroxy-n-propoxy;

25 Phenalkyloxy, z.B. Phenethyloxy, insbesondere aber Benzyl-oxy; Ureido oder ein Ureidorest, der in 3-Stellung durch Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, vorzugsweise 1 bis 4 C-Atomen, Alkenyl mit 3 bis 6 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 5 oder 6 C-Atomen substituiert ist, wobei bei Alkyl- und/oder Alkenylsubstitution auch eine Disubstitution möglich ist. Beispiele für geeignete Ureidoreste sind Ureido, 3-Methylureido, 3-Ethylureido, 3-Propylureido, 3-Isopropylureido, 3-Allylureido, 3-Cyclopentylureido, 3-Cyclohexylureido, 3,3-Dimethylureido, 3,3-Diäthylureido;

35 Als Halogen kommen beispielsweise Fluor, Chlor oder Brom in Betracht;

Einen $-NH-CO-R^9$ -Rest, wobei R^9 für Morpholino, Piperidino oder 1-Pyrrolidinyll steht.

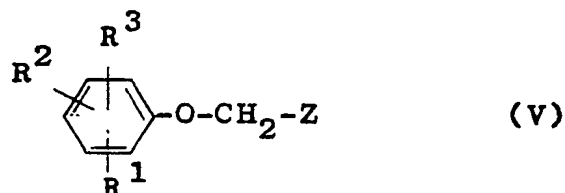
- 1 Bei dem für R^1 und/oder R^2 und/oder R^3 stehenden Acylamino-
Rest wird unter dem Begriff Acyl der sich von einer aroma-
tischen, aromatisch-aliphatischen oder aliphatisch n Carbon-
säure ableitenden aryl-, arylalkyl- oder alkylsubstituierte
5 Carbonylrest mit bis zu 11 C-Atomen verstanden. Geeignete
Acylaminoreste sind z.B. Acetamino, Propionylamino, Buty-
rylamino, Benzoylamino, α - und β -Naphthoylamino, Phenyl-
acetylamino, bevorzugt werden Acetamino und Benzoylamino.
- 10 Der Substituent R^4 kann neben Wasserstoff insbesondere für
einen Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen stehen, beispiels-
weise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl,
Isobutyl.

- Normalerweise werden Verbindungen der allgemeinen Formel I
15 bzw. deren Säureadditionssalze bevorzugt, bei denen R^4 für
Wasserstoff steht oder nur einer der Substituenten R^1 , R^2
oder R^3 ungleich Wasserstoff ist oder R^1 , R^2 oder R^3 eine
Hydroxy-, Alkoxyalkoxy-, Alkoxy-, Alkoxyalkyl- oder Hydroxy-
alkoxyrest oder Halogen ist. Besonders bevorzugt sind sol-
20 che Verbindungen, die zwei oder mehrere der vorgenannten
bevorzugten Eigenschaften besitzen, also bei denen R^4 Was-
serstoff und einer der Substituenten R^1 , R^2 oder R^3 ein
Hydroxy-, Alkoxyalkoxy-, Alkoxy-, Alkoxyalkyl oder Hydroxy-
alkoxyrest oder Halogen bedeutet und die beiden anderen
25 Wasserstoff sind. Für R^1 , R^2 und R^3 werden normalerweise
solche Reste bevorzugt, die keine Asymmetriezentren enthal-
ten.

- Zur Bildung von Säureadditionssalzen mit den Verbindungen
30 der allgemeinen Formel I sind anorganischen und organische
Säuren geeignet. Geeignete Säuren sind beispielsweise
Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Naphthalindisulfon-
säure (1,5), Phosphor-, Salpeter-, Schwefel-, Oxal-, Milch-,
Wein-, Essig-, Salicyl-, Benzoe-, Ameisen-, Propion-, Piva-
35 lin-, Diethylessig-, Malon-, Bernstein-, Pimelin-, Fumar-,
Malein-, Apfel-, Sulfamin-, Phenylpropion-, Glucon-, Ascor-
bin-, Isonicotin-, Methansulfon-, p-Toluolsulfon-, Citro-
n n- oder Adipinsäure. Pharmazeutisch annehmbare Säuread-
ditionsalze werden bevorzugt. Die Säuread-

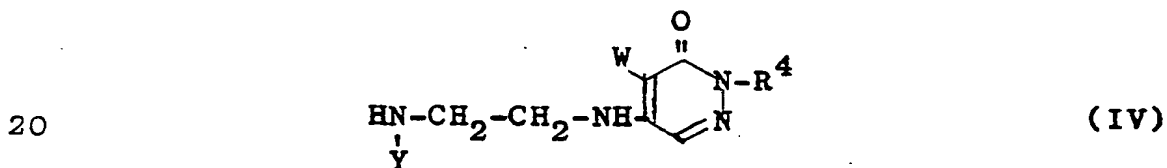
ditionsalze können wie üblich durch Vereinigung der Komponent n, zweckmäßigerweise in einem geeigneten Verdünnungs- bzw. Dispergiermittel, erhalten werden.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I wird eine Verbindung der allgemeinen Formel V



wobei Z für $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{O} \end{array}$ oder $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Hal} \\ \quad \quad \quad | \\ \quad \quad \quad \text{OH} \end{array}$

steht und Hal ein Halogenatom, insbesondere Chlor oder Brom bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



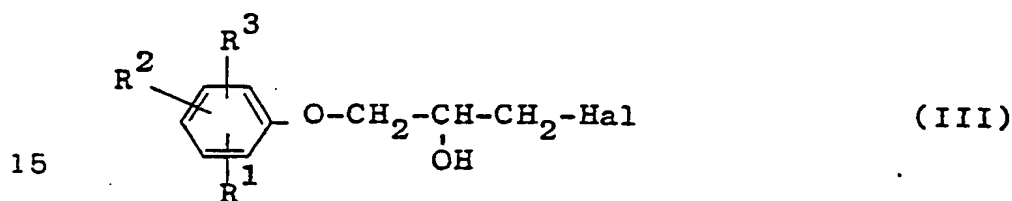
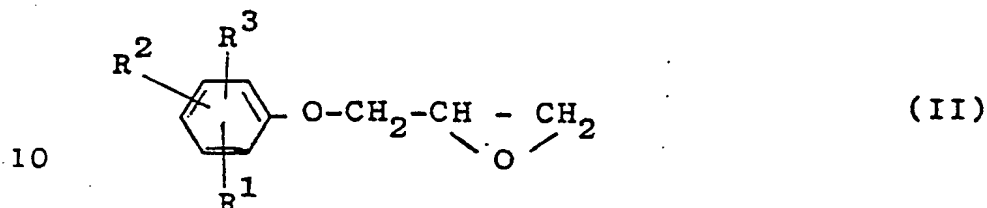
wobei Y für Wasserstoff oder einen hydrogenolytisch abspaltbaren Rest steht, umgesetzt und aus der erhaltenen Verbindung ein vorhandener hydrogenolytisch abspaltbarer Rest anschliessend durch Hydrogenolyse abgespalten und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls mit einer Säure zu einem Säureadditionssalz umgesetzt.

Zahlreiche hydrogenolytisch abspaltbare Reste sind bereits seit langem bekannt und haben sich insbesondere auf dem Gebiet der Peptidsynthese sehr gut bewährt. Sehr instructive Arbeiten und Übersichten wurden veröffentlicht insbesondere von R.A. Boissonnas et G. Preitner, Helvetica Chimica Acta Bd. 36, S. 875 (1953) und R.A. Boissonnas, Advances in Organic Chemistry Bd. 3, S. 159 ff. (1963) mit zahlreichen Hinweisen auf Primär-Literatur.

Beispiele für hydrogenolytisch abspaltbare Reste sind insbesondere im Phenylkern durch Methyl, Methoxy, Chlor oder Phenylazo substituiertes Benzyl, Carbobenzoxo oder Carbo-

1phenyloxy sowie Carboallyloxy.

Anst 11 einer einheitlichen Verbindung der allgemeinen Formel V kann auch ein Gemisch einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer im Phenylkern gleich substituierten Verbindung der allgemeinen Formel III



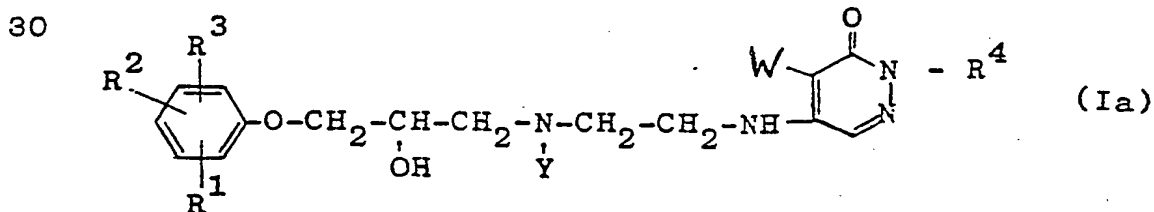
wobei in Formel III Hal ein Halogenatom, insbesondere Chlor oder Brom bedeutet, eingesetzt werden.

20 Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln IV und V wird normalerweise in einem geeigneten Lösungs- oder Dispersionsmittel durchgeführt, in dem die Reaktionspartner gelöst bzw. suspendiert werden. Solche Lösungs- oder Dispersionsmittel sind z.B. Wasser, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Benzol, Toluol, Xylol; Ketone, wie z.B. Aceton, Methylethylketon; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol, Methylenchlorid, Äther, wie z.B. Tetrahydrofuran und Dioxan; Sulfoxide, wie z.B. Dimethylsulfoxid; tertiäre Säureamide, wie z.B. Dimethylformamid und N-Methylpyrrolidon. Als Lösungsmittel werden insbesondere polare Lösungsmittel, wie z.B. Alkohole, verwandt. Geeignete Alkohole sind z.B. Methanol, Ethanol, Isopropanol, tert.-Butanol usw. Alkohole mit 1 bis 4 C-Atomen werden bevorzugt. Die Reaktion wird bei Temperaturen von 20°C bis zur Rückflußtemperatur des verwendeten Lösungs- oder Dispersierungsmittels durchg führt. Die Reaktion läuft häufig bei Temperaturen von 60 bis 100°C ab. Es kann zweckmäßig sein,

- 1 die Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel IV in einem
bis zu 10fach oder gegebenenfalls noch höheren molaren
Überschuß einzusetzen und/od r die Reaktionskomponent
d r allgemeinen Formeln II und III in gelöster bzw. sus-
5 pendierter Form zu der gelösten bzw. suspendierten Reak-
tionskomponente der allgemeinen Formel IV zuzugeben. Das
Molverhältnis zwischen den Verbindungen der allgemeinen
Formel II bzw. III und IV kann daher 1 : 1 bis 1 : 10 und
gegebenenfalls noch mehr betragen. Bei der Anwesenheit
10 einer Verbindung der allgemeinen Formel III kann die Um-
setzung auch in Gegenwart von säurebindenden Mitteln, wie
Pottasche, Soda, Triethylamin usw. durchgeführt werden.
Ohne säurebindende Mittel erhält man dann gewöhnlich die
Hydrohalogenide für den Fall, daß Y = Wasserstoff ist, die
15 Hydrohalogenide der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die Umsetzung von Epoxiden bzw. Halohydrinen mit Amino-
gruppen enthaltenden Verbindungen und die Bedingungen,
unter denen diese Reaktion zweckmäßig durchgeführt wird,
20 sind an sich bekannt. Eine zusammenfassende Darstellung
findet sich in Houben-Weyl, 4. Auflage (1965), Bd. XI/1
Seiten 24-74 sowie 314-326.

Bei der Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen For-
meln IV und V erhält man für den Fall, daß in der allge-
25 meinen Formel IV Y für einen hydrogenolytisch abspaltba-
ren Rest, beispielsweise für den Benzyl- oder Carbobenz -
oxyrest, steht, zunächst Verbindungen der allgemeinen
Formel Ia



- 35 worin Y für einen hydrogenolytisch abspaltbaren Rest steht.
Man erhält die Hydrohalogenide der Verbindungen der allge-
meinen Formel Ia beim Einsatz von Verbindungen der allge-
meinen Formel III und bei Abwesenheit von säurebindenden

1 Mitteln. Die Überführung der Verbindungen der allg meinen
Formel Ia bzw. deren Hydrohalogenide in die V rbindungen
der allgemeinen Formel I rfolgt durch hydrogenolytische
Abspaltung des Restes Y nach üblichen Verfahren. Hierbei
5 wird die Verbindung der allgemeinen Formel Ia bzw. deren
Hydrohalogenide in einem geeigneten Lösungsmittel, wie
z.B. einem Alkanol, Äther oder Kohlenwasserstoff, wie
Ethanol, Dioxan, Toluol, Xylol etc., gelöst oder suspen-
diert und in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie
10 z.B. Palladium/Kohle, bei Temperaturen von Raumtemperatur
(20°C) bis zur Rückflußtemperatur des verwendeten Lösungs-
mittels mit Wasserstoff behandelt. Nach dem Absaugen des
Katalysators kann die Verbindung der allgemeinen Formel I
isoliert werden. Die hydrogenolytische Abspaltung des
15 Restes Y findet zumeist schon bei Raumtemperatur (20°C)
statt.

Die Herstellung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen
Formel IV kann durch Umsetzung von Verbindungen der allge-
20 meinen Formel VI



wobei W die oben angegebenen Bedeutungen hat und T für
25 Chlor oder Brom steht, mit einer Verbindung der allgemei-
nen Formel VII



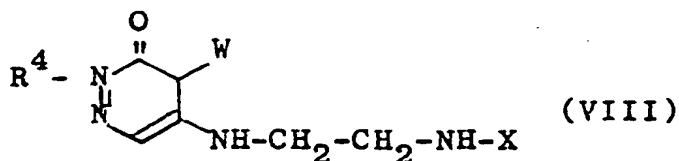
erfolgen, wobei X einen hydrolytisch abspaltbaren Rest
einer Schutzgruppe oder den Rest Y (=Wasserstoff oder
30 einen hydrogenolytisch abspaltbaren Rest) bedeutet. Ein
hydrolytisch abspaltbarer Rest ist z.B. der Acetylrest
oder ein anderer Acylrest, d.h. ein von einer aliphati-
schen, aromatischen oder araliphatischen Carbonsäure
durch OH-Abspaltung sich ableitender Rest. Ein hydrogeno-
35 lytisch abspaltbarer Rest ist, wie bereits erwähnt, z.B.
der Benzyl- oder Carbobenzoxy-Rest. Die Umsetzung der
Verbindungen d r allgemeinen Formel VI mit den Verbindun-
gen der allgemeinen Formel VII wird normalerweise in einem

0054946

geeigneten Lösungs- oder Dispergiermittel durchgeführt, in dem die Reaktionspartner gelöst bzw. suspendiert werden, wie z.B. Benzol, Toluol, Xylol, Chloroform, Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Diethyläther, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Aceton, Methylethylketon, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon usw. Das Molverhältnis zwischen den Verbindungen der allgemeinen Formel VI und VII kann 1 : 1 bis 1 : 10 und gegebenenfalls noch mehr betragen. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur ausgeführt werden, oder sie kann durch die Anwendung von Wärme beschleunigt oder zu Ende geführt werden, beispielsweise durch Erhitzen auf eine Temperatur von 80 bis 110°C.

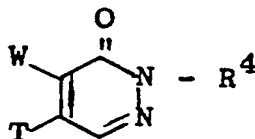
Steht bei der Umsetzung eine Verbindung der allgemeinen Formel VI mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII X für Wasserstoff, so wird die Verbindung der allgemeinen Formel VII zweckmäßigerweise im Überschuß eingesetzt, in einigen Fällen auch als Lösungsmittel. Steht bei der Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel VI mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII X für eine hydrolytisch oder hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppe und werden beide Reaktionskomponenten in gleichmolaren Mengen eingesetzt, so wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in Gegenwart von säurebindenden Mitteln, wie z.B. Pottasche, Soda, Triethylamin usw. durchgeführt.

Steht bei der Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel VI mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII X für eine Schutzgruppe, dann entsteht zuerst eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII



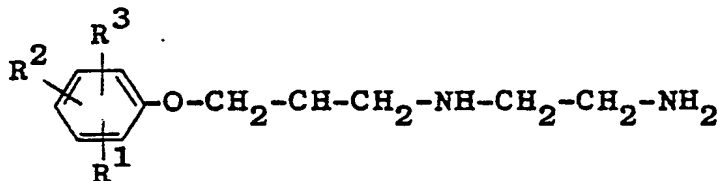
aus der man durch Abspaltung der Schutzgruppe X mit den üblichen Methoden, z.B. wenn X für ein Acylradikal steht, durch Hydrolyse, oder, falls X für einen hydrogenolytisch abspaltbaren Rest steht, durch Hydrogenolyse zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV kommt, in der Y für H steht.

1 Zur Herstellung der Verbindung n der allgemeinen Formel I
kann man auch Pyridazine der allgemeinen Formel VI



(VI)

5 worin R⁴, W und T die oben genannten Bedeutungen haben,
mit einem Diamin der allgemeinen Formel IX



(IX)

umsetzen und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls mit
einer Säure zu einem Säureadditionssalz umsetzen.

15

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel VI
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX wird norma-
lerweise in einem geeigneten Lösungs- oder Dispergiermittel
durchgeführt, in der die Reaktionspartner gelöst, bzw. sus-
20 pendiert werden, wie z.B. Benzol, Toluol, Xylol, Chloro-
form, Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol,
Dioxan, Äther, Tetrahydrofuran, Wasser, Dimethylsulfoxid,
Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon usw.

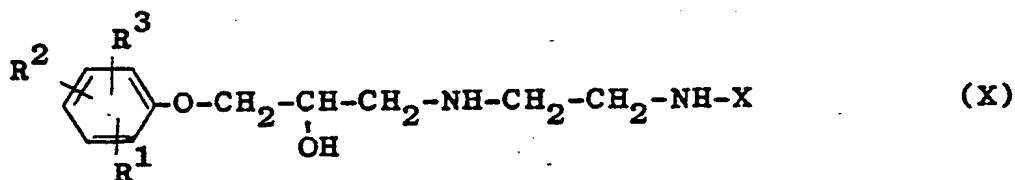
25 Die Reaktion kann bei Raumtemperatur ausgeführt werden,
oder sie kann durch die Anwendung von Wärme beschleunigt
oder zu Ende geführt werden, beispielsweise durch Erhitzen
auf eine Temperatur zwischen 80 und 120°C. Das Molverhält-
nis zwischen den Verbindungen der allgemeinen Formeln VI
30 und IX kann 1 : 1 bis 1 : 10 und gegebenenfalls noch mehr
betragen. Setzt man gleichmolare Mengen der Verbindungen
der allgemeinen Formeln VI und IX ein, so ist es empfehlens-
wert, in Gegenwart von mindestens äquimolaren Mengen eines
säurebindenden Mittels, wie z.B. Pottasche, Soda, Triethyl-
35 amin usw. zu arbeiten. Ohne säurebindende Mittel erhält man
dann gewöhnlich die Hydrohalogenide der Verbindungen der
allgemeinen Formel I.

- 1 Auch die Umsetzung von Halogenpyridazinen mit Aminogruppen
enthaltenden Verbindungen und die zweckmäßigen Reaktions-
bedingungen sind an sich ebenfalls bekannt. Eine Übersicht
und zahlreiche Literaturzitate finden sich in R. Elder-
5 field, Heterocyclic Compounds (1957) Bd. 6, Seite 130.
Weitere Druckschriften betreffend diese Umsetzung sind z.B.
D.P. 579,391 [CA 27, 4631 (1933)] und Meier, Ringier Druey,
Helv. Chim. Acta, Bd. 37, Seiten 510 und 523 (1954).
- 10 Zur Herstellung der Ausgangsdiamine der allgemeinen Formel
IX kann man eine Verbindung der allgemeinen Formel II oder
III oder ein Gemisch einer Verbindung der allgemeinen For-
mel II mit einer im Phenylkern gleichsubstituierten Ver-
bindung der allgemeinen Formel III mit einer Verbindung
15 der allgemeinen Formel VII (wobei X Wasserstoff oder ein
hydrolytisch abspaltbare Schutzgruppe, wie einen Acetyl-
oder anderen Acylrest bedeutet) umsetzen. Diese Umsetzung
wird normalerweise in einem geeigneten Lösungs- oder Dis-
pergiermittel durchgeführt, indem die Reaktionspartner ge-
20 löst bzw. suspendiert werden. Solche Lösungs- oder Disper-
giermittel sind z.B. Wasser, aromatische Kohlenwasserstoffe
wie z.B. Benzol, Toluol, Xylol; Ketone, wie z.B. Aceton,
Methylethylketon; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie z.B.
Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol, Metylen-
25 chlorid; Äther, wie z.B. Tetrahydrofuran und Dioxan; Sulf-
oxide, wie z.B. Dimethylsulfoxide; tertiäre Säureamide,
wie z.B. Dimethylformamid und N-Methylpyrrolidon. Als Lö-
sungsmittel werden insbesondere polare Lösungsmittel, wie
z.B. Alkohole, verwandt. Geeignete Alkohole sind z.B. Me-
30 thanol, Ethanol, Isopropanol, tert.-Butanol usw.

Die Reaktion wird bei Temperaturen von 20°C bis zur Rück-
flußtemperatur des verwendeten Lösungs- oder Dispergier-
mittels durchgeführt. Die Reaktion läuft häufig bei Tempe-
raturen von 60 bis 100°C ab. Es kann zweckmäßig sein, die
35 Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel VII in einem
bis zu 10fach oder g gegebenenfalls noch höheren molaren
Überschuß einzusetzen und/oder die Reaktionskomponente der
allgemeinen Formel II und III in gelöster bzw. suspendier-

1 ter Form zu der gelösten bzw. suspendierten Reaktionskomponente der allgemeinen Formel VII zuzugeben. Das Molverhältnis zwischen den Verbindungen der allgemeinen Formel II bzw. III und VII kann 1 : 1 bis 1 : 10 und gegebenenfalls
5 noch mehr betragen. Bei der Anwesenheit einer Verbindung der allgemeinen Formel III kann die Umsetzung auch in Gegenwart von säurebindenden Mitteln, wie Pottasche, Soda usw. durchgeführt werden. Ohne säurebindende Mittel erhält man dann gewöhnlich die Hydrohalogenide der Verbindungen
10 der allgemeinen Formel IX.

Steht bei der Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II oder III mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII X für eine Schutzgruppe, dann entsteht zuerst
15 eine Verbindung der allgemeinen Formel X



20 aus der man durch Abspaltung der Schutzgruppe X nach den üblichen Methoden, z.B. wenn X für ein Acylradikal steht, durch Hydrolyse zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IX kommt.

25 Die vorstehenden Herstellungsverfahren sind bevorzugt für erfindungsgemäße Verbindungen, in denen W Chlor oder Brom bedeutet.

30 Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I, in der W Wasserstoff ist, können prinzipiell nach den oben beschriebenen Herstellungsverfahren erhalten werden. Häufig sind jedoch Ausgangsverbindungen der Formeln IV oder VI, in denen W Wasserstoff bedeutet, nur umständlich durch mehrstufige Synthese zugänglich (vgl. z.B. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Bd. 6, Seit 130 (1957)). Es ist daher vorteilhaft, erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I, in denen W Wasserstoff bedeutet, aus erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, in denen W Chlor oder Brom ist,

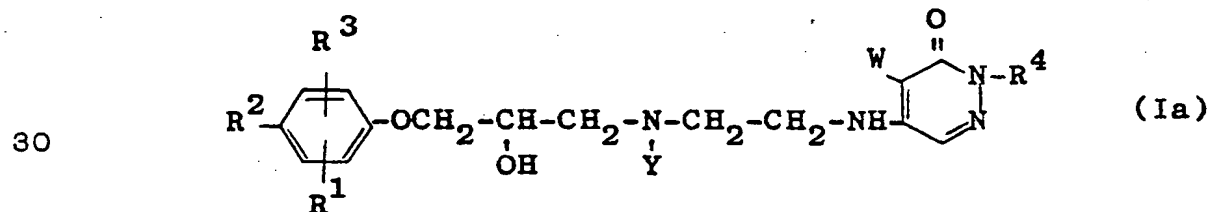
35

1 durch Austausch des für W stehenden Halogenatoms gegen
 Wasserstoff herzustellen. Der selektive Austausch eines
 am Pyridazinon-Ring gebundenen, für W stehenden Halogen-
 atoms erfolgt auf einfache Weise in glatter Reaktion durch
 5 Hydrierung. In der Regel wird hierbei eine Lösung oder
 Dispersion der Substanz in einem Lösungs- oder Dispergier-
 mittel in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, beispiels-
 weise von Raney-Nickel oder eines feinverteilten Platin-
 metalls auf einem geeigneten Träger, wie z.B. Palladium
 10 auf Kohle, mit Wasserstoff behandelt.

Besonders zweckmäßig als Lösungsmittel bzw. Dispergier-
 mittel haben sich niedere Alkanole mit 1-4 C-Atomen, Wasser
 oder Wasser/Alkanolgemische erwiesen. Zum Abfangen des bei
 15 der Hydrierung entstehenden Halogenwasserstoffs wird die
 Reaktion in Gegenwart einer Base, wie z.B. eines tertiären
 Amins, MgO, Alkaliacetat oder Alkalihydroxid, durchgeführt.

Die Durchführung solcher Austauschreaktionen durch Hydrie-
 rung ist bereits eingehend untersucht und beschrieben wor-
 20 den, so z.B. in Houben-Weyl, 4. Auflage (1965) Bd. V/4,
 Seiten 773 ff sowie Bd. IV ic, Seiten 364 ff.

Anstelle von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I,
 in denen W Chlor oder Brom ist, können zur Herstellung von
 25 erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, in denen W
 Wasserstoff ist, auch Verbindungen der Formel

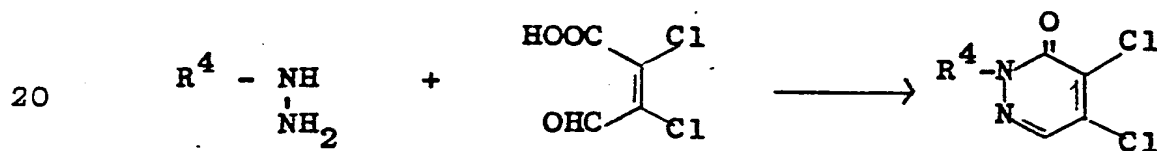


eingesetzt werden, worin W Chlor oder Brom und Y ein hy-
 drogenolytisch abspaltbarer Rest ist und R¹, R², R³ und
 35 R⁴ die oben genannten Bedeutungen haben. Bei der Hydrie-
 rung dieser Verbindungen in der oben angegebenen, an sich
 bekannten Weise gelingt es, in in und demselben Reaktions-
 schritt sowohl das für W stehende Halogenatom als auch den

- 1 hydrog nolytisch abspaltbaren Rest Y durch Wasserstoff zu ersetzen.

Verbindungen der Formel Ia werden wie oben ausgeführt bei
5 der Umsetzung von Verbindungen der Formel V mit Verbindungen der Formel IV, in denen Y ein hydrogenolitisch abspaltbarer Rest ist, erhalten.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel VI sind
entweder bekannt, oder sie können in bekannter Weise herge-
10 stellt werden. So lassen sich Ausgangsverbindungen, in denen W und T Chlor oder Brom sind, leicht aus den Hydrazinderivaten der allgemeinen Formel XI durch Umsetzung mit Mucochlorsäure, Mucobromsäure oder der entsprechenden
Chlor-Brom-Verbindung herstellen (vergl. Katritzky, Boul-
15 ton, Advances in Heterocyclic Chemistry (1968 Bd. 9, S. 235-236). Am Beispiel der Mucochlorsäure sei der Reaktionsverlauf demonstriert:



Ausgangsverbindungen der Formel VI, in denen W Wasser-
stoff bedeutet, können beispielsweise gemäß dem Reaktions-
schema in R. Elderfield, Heterocyclic Compounds (1957),
25 Bd. 6, Seite 130, ausgehend von 4,5 Dibrompyridazinon-(3) hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III können
nach bekannten Methoden, z.B. durch Umsetzung des entspre-
30 chenden Phenols mit Epichlorhydrin, hergestellt werden.

Optisch aktive Formen der Alkyldiamine der allgemeinen
Formel I können durch Trennung der entsprechenden race-
mischen Alkyldiamine der allgemeinen Formel I mittels
35 üblicher Methoden erhalten werden, z.B. dadurch, daß man das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer optisch aktiven Säure umsetzt, hierauf eine fraktionierte Kristallisation des so erhaltenen diastereomeren

1 Salzgemischs aus einem geeigneten Verdünnungs- oder Lö-
sungsmitt 1, wie z.B. Ethanol, anschli ßt, und schließlich
das optisch aktive Alkylendiamin mit einer Base aus dem
Salz in Freiheit setzt. Optisch aktive Verbindungen der
5 allgemeinen Formel I können auch dadurch erhalten werden,
daß optisch aktive Ausgangsverbindungen III oder IX ein-
gesetzt werden. Diese optisch aktiven Ausgangsverbindungen
erhält man in bekannter Weise durch Racematspaltung aus
den optisch inaktiven Verbindungen III oder IX.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I
und deren Säureadditionssalze besitzen wertvolle pharma-
zeutische Eigenschaften. Insbesondere besitzen sie eine
stark ausgeprägte β -adrenalytische Wirkung, die außerdem
15 kardioselektiv ist, d.h., die Verbindungen besitzen einen
größeren Grad von Spezifität bei der Blockierung der kar-
dialen β -Rezeptoren als der peripheren β -Rezeptoren, z.B.
der β -Rezeptoren im Bronchialmuskel. Darüber hinaus, besit-
zen sie zum Teil starke α -lytische, antiarrhythmische und
20 blutdrucksenkende Wirkungen. Sie sind daher z.B. für die
Behandlung oder Prophylaxe von Herzbeschwerden und Herz-
krankheiten wie Angina pectoris und Herzarrhythmien ge-
eignet, ferner zur Behandlung von Hypertension, ohne daß
bei empfindlichen Patienten die Lunge angegriffen wird.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I
sind in ihrer pharmazeutischen Wirkung den bekannten ähn-
lich gebauten Verbindungen der DE-OS 28 19 629 überra-
schenderweise deutlich überlegen.

30 Die erfindungsgemäßen Pyridazine können daher am Menschen
für sich allein, in Mischungen untereinander oder in phar-
mazeutischen Zubereitungen verabreicht werden, die als
aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens eines
erfindungsgemäßen Pyridazins oder eines Säureadditions-
35 salzes davon neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien
Träger- und Zusatzstoffen enthalten.

Geeignete Trägerstoffe sind z.B. Wasser, pflanzliche Öl ,

0054946

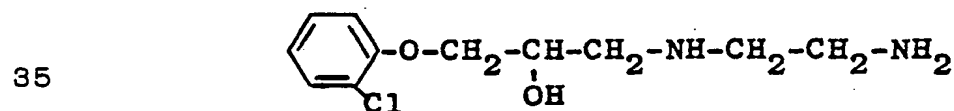
1 Stärke, Gelatine, Milchzucker, Magnesiumstearat, Wachse,
 Vaseline etc. Als Zusatzstoffe können z.B. Netzmittel,
 Sprengmittel, Konservierungsmittel etc. verwendet werden.

5 Die pharmazeutischen Präparate können in Form von z.B.
 Tabletten, Kapseln, wässrigen oder öligen Lösungen oder
 Suspensionen, Emulsionen, injizierbaren wässrigen oder
 öligen Lösungen oder Suspensionen, dispergierbaren Pulvern
 oder Aerosolmischungen vorliegen. Die pharmazeutischen
 10 Präparate können neben den Verbindungen der allgemeinen
 Formel I auch noch eine oder mehrere andere pharmazeu-
 tisch wirksame Substanzen, beispielsweise Beruhigungsmittel
 wie z.B. Luminal, Meprobramat, Chlorpromazine und Benzodi-
 azepinsedativa, wie z.B. Diazepam oder Chlordiazepoxid;
 15 Vasodilatoren, wie z.B. Glyzerintrinitrat, Pentaerythrit-
 tetranitrat und Carbochromen;
 Diuretica, wie z.B. Chlorothiazid;
 das Herz tonisierende Mittel, wie z.B. Digitalis-Präparate;
 Hypotensionsmittel, wie z.B. Rauwolfia-Alkaloide und Guane-
 20 thidin;
 Bronchodilatoren und sympathomimetische Mittel, wie z.B.
 Isoprenalin, Orciprenalin, Adrenalin und Ephedrin;
 α -adrenergische Blockierungsmittel, wie z.B. Phentolamin;
 Kardialmembranstabilisierungsmittel (Antiarrhythmika), wie
 25 z.B. Chinidin und Katecholamine, wie Noradrenalin,
 enthalten.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I
 wird an folgenden Beispielen näher erläutert:

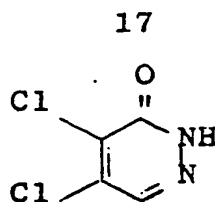
30 Beispiel 1

4,9 g N-[3-(o-Chlorphenoxy)-2-hydroxy-propyl]-ethylendi-
 amin



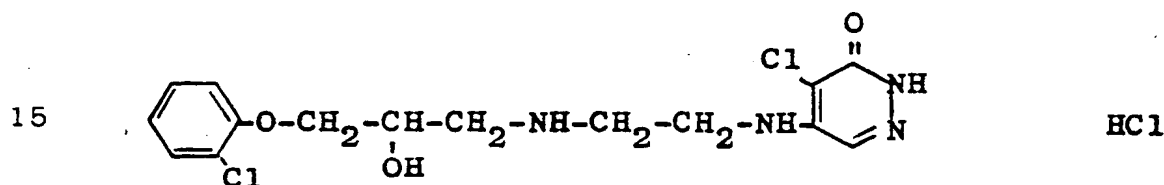
werden in 50 ml Ethanol gelöst. Dazu gibt man eine Lösung
 von 3,3 g 4,5-Dichlor-pyridazinon (3)

1



5 in 50 ml Ethanol und erhitzt die Mischung anschließend 12 Stunden am Rückfluß. Dann wird die Mischung i. Vak. eingengt, der Rückstand mit wenig Essigester digeriert, vom Essigester abdekantiert und der Rückstand schließlich aus Ethanol umkristallisiert.

10 Man erhält so das N-[3-(o-Chlorphenoxy)-2-hydroxy-propyl]-N'-[4-chlor-3-oxo-pyridazyl(5)]-ethyldiamin-hydrochlorid



Fp.: 219°C

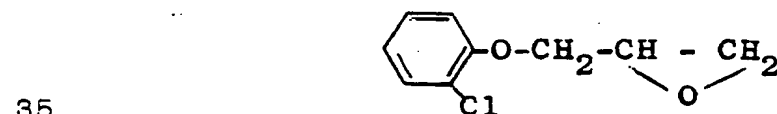
20 Analyse: (C₁₅H₁₉Cl₃N₄O₃)

	C	H	Cl	N	O
berechnet:	44,0	4,6	26,0	13,7	11,7
gef.:	44,4	4,8	27,7	13,5	12,2

25 Ausbeute: 78% d. Theorie.

Das als Ausgangsprodukt verwendete N-[3-(o-Chlorphenoxy)-2-hydroxypropyl]-ethyldiamin kann wie folgt hergestellt werden:

30 120 g Ethyldiamin werden in 150 ml Ethanol gelöst. Dazu gibt man eine Lösung von 20 g o-Chlorphenylglycid-äther



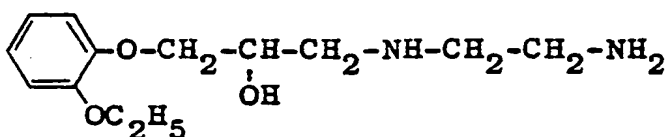
in 40 ml Ethanol und erhitzt die Mischung 20 Stunden am Rückfluß. Dann wird i. Vak. überschüssiges Ethyldiamin und Ethanol abdestilliert und der Rückstand anschließend

1 i. Vak. destilli rt.

Man erhält so das N-[3-(o-Chlorphenoxy)-2-hydroxy-propyl]-
ethylendiamin als ein b i Kp 190°C/O,4 mm destillierbares
Öl. Das als Ausgangsprodukt benutzte 4,5-Dichlor-pyridazi-
5 non(3) kann durch Umsetzung von Mucochlorsäure mit Hydra-
zin in bekannter Weise (z.B. nach K. Dury, Angew. Chemie
77, S. 282, (1965) hergestellt werden.

Beispiel 2

10 5,1 g N-[3-(o-Ethoxyphenoxy)-2-hydroxy-propyl]-ethylendi-
amin

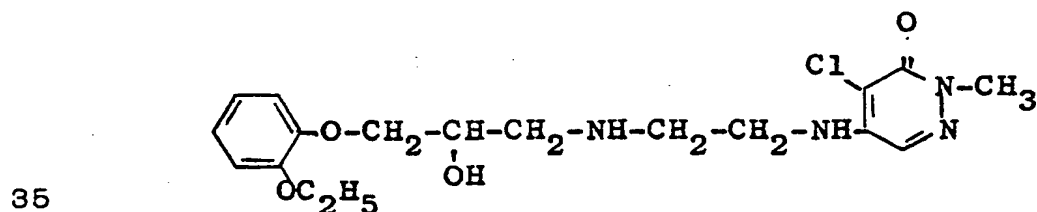


15 werden in 50 ml Toluol gelöst und 3 g Pottasche zugesetzt.
Dann gibt man unter Rühren bei Raumtemperatur eine Lösung
von 3,6 g 2-Methyl-4,5-dichlor-pyridazinon(3)



in 50 ml Toluol zu und erhitzt anschließend 17 Stunden un-
ter Rühren am Rückfluß. Dann läßt man auf Raumtemperatur
25 abkühlen, saugt von anorganischem Rückstand ab und engt
das Filtrat i. Vak. ein. Das zurückbleibende Öl, das nach
kurzer Zeit fest wird, wird aus Essigester umkristalli-
siert.

Man erhält so das N-[3-(o-Ethoxyphenoxy)-2-hydroxy-propyl]-
30 N'-[2-methyl-3-oxo-4-chlor-pyridazyl(5)]-ethylendiamin



Fp.: 120°C

Analyse: (C₁₈H₂₅Cl N₄O₄)

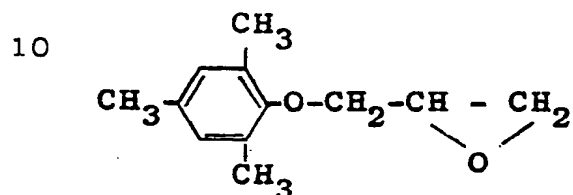
	C	H	Cl	N	O
1 berechnet:	54,5	6,3	9,0	14,1	16,1
gef.:	54,7	6,3	9,1	13,8	16,4

Ausbeute: 84% d. Theorie

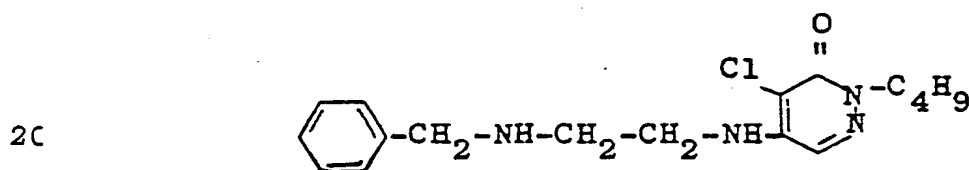
- 5 Die Ausgangsprodukte können analog den in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Beispiel 3

3,8 g 2', 4', 6'-Trimethyl-phenylglycidäther



- 15 werden zusammen mit 7 g N-Benzyl-N'-[2-butyl-3-oxo-4-chlor-pyridazyl(5)]-ethylendiamin



in 80 ml Ethanol 1 St. am Rückfluß erhitzt. Dann wird abgekühlt und die Lösung i. Vak. eingeeengt.

- 25 Der Rückstand wird ohne Reinigung in 120 ml Dioxan gelöst und anschließend mit H₂ in Gegenwart von Pd/Kohle bei Raumtemperatur hydriert.

- 30 Dann wird abgesaugt, das Filtrat i. Vak. eingeeengt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

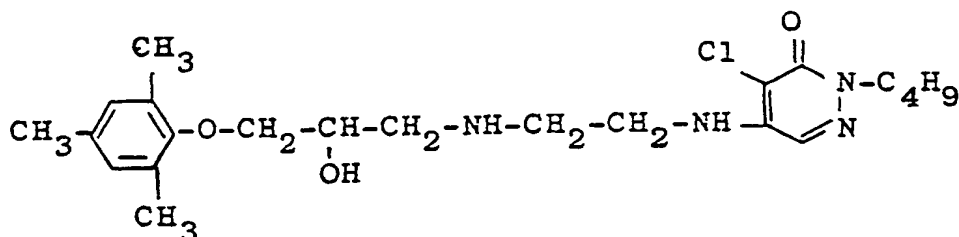
Man erhält so das

- 35 N-[3-(2', 4', 6'-Trimethylphenoxy)- 2-hydroxy-propyl]-N-[2-butyl-3-oxo-4-chlor-pyridazyl(5)]-ethylendiamin

0054946

1

5



Fp.: 137°C

10 Analyse: (C₂₂H₃₃Cl N₄O₃)

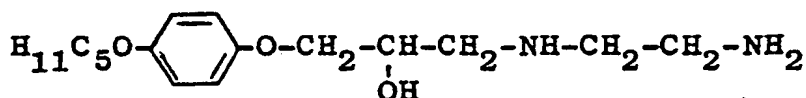
berechnet:	C	H	Cl	N	O
	60,5	7,6	8,1	12,8	11,0
gef.:	60,2	7,4	8,3	12,7	11,3
Ausbeute:	68% d. Theorie				

15

Das als Ausgangsprodukt benutzte N-Benzyl-N'-(2-butyl-3-oxo-4-chlor-pyridazyl(5)7)-ethylendiamin kann durch Umsetzung von 2-Butyl-4,5-dichlor-pyridazinon(3) mit Benzyl-ethylendiamin in Gegenwart von 1 Mol Pottasche in siedendem Toluol analog Beispiel 2 erhalten werden.

Beispiel 4

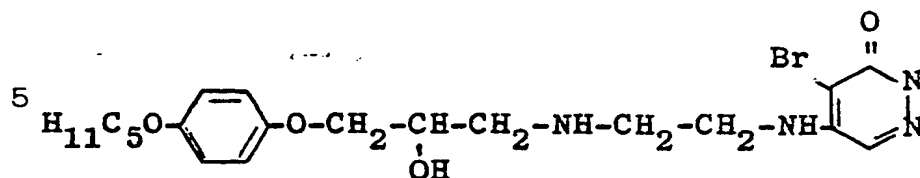
5,85 g N-(3-(p-Pentyloxyphenoxy)-2-hydroxy-propyl)-ethylen-
25 diamin der Formel



30 und 5,0 g 4,5-Dibrom-pyridazinon-(3) werden in 60 ml Ethanol 10 Std. am Rückfluß gekocht. Dann wird die erhaltene Lösung filtriert und eingeeengt, wobei ein zähes Öl zurückbleibt. Dieser ölige Rückstand wird mit 100 ml Wasser und 5-10 ml Essigsäure-ethylester verrührt und mit wäßriger
35 2N-Sodalösung auf einen pH-Wert von 9,0 eingestellt. Man rührt diese Mischung, bis das Öl vollständig durchkristallisiert ist und saugt das erhaltene Festprodukt ab. Der Rückstand (5,4 g entsprechend 58% d.Th.) wird aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 4,2 g N-(3-p-Pentyloxyphenoxy)-

0054946

1 2-hydroxy-propyl]-N'-[3-oxo-4-brompyridazyl-(5)]-ethylen-
diamin der Formel



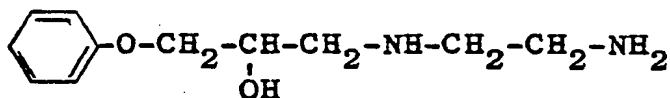
vom Schmelzpunkt 173-175°C

Analyse:

	C	H	N	O	Br
10 berechnet: $C_{20}H_{29}BrN_4O_4$:	51,14	6,2	11,9	13,6	17,0
gefunden:	51,0	6,3	11,5	13,9	16,8

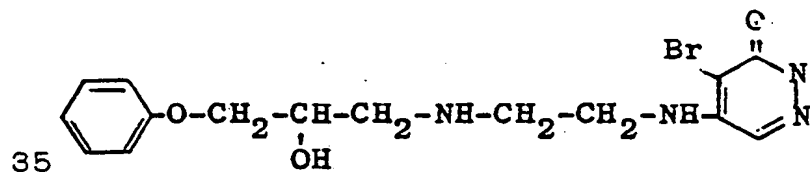
Beispiel 5

15 4,13 g N-(3-Phenoxy-2-hydroxy-propyl)-ethylen-diamin der
Formel



20 und 5,0 g 4,5-Dibrom-pyrazinon-(3) werden in 80 ml wasser-
freiem Ethanol 30 Std. am Rückfluß gekocht. Man filtriert
die erhaltene Lösung und dampft das Filtrat ein. Es hinter-
bleibt ein halbfester Rückstand, der mit 100 ml Wasser und
10 ml Essigsäure-ethylester verrührt wird. Die Mischung
wird nun durch Zusatz von wäßriger 2 N-Sodalösung auf pH
25 9,0 eingestellt, wobei das Reaktionsprodukt allmählich
fest wird.

Das feste Produkt wird abgesaugt und aus Ethanol umkristal-
lisiert. Man erhält so das N-(3-Phenoxy-2-hydroxy-propyl)-
30 N'-[3-oxo-4-brompyridazyl-(5)]-ethylen-diamin der Formel



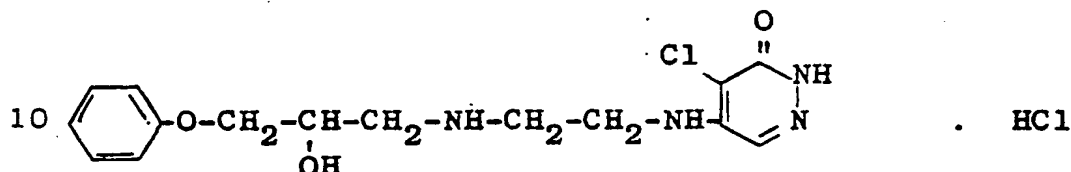
vom Fp 165°C in einer Ausbeute von 3,9 g, entspr chend
52% d. Th.

0054946

1 Analyse:	C	H	N	Br	
Ber. $C_{15}H_{19}BrN_4O_3$	47,0	5,0	14,6	12,5	20,9
gefunden:	46,8	4,7	14,6	12,9	20,8

5 Beispiel 6

3,0 g N-(3-Phenoxy-2-hydroxypropyl)-N'-[4-chlor-3-oxo-pyridazyl-(5)]-ethyldiamin-hydroxchlorid der Formel



werden in 100 ml 5 gew.%iger Natronlauge gelöst, und die Lösung wird mit 0,3 g Palladium/Kohle 10%ig versetzt. Dann wird bei Raumtemperatur in einer Schüttelente unter Normal-
15 druck mit Wasserstoff hydriert, bis kein weiterer Wasserstoffverbrauch mehr stattfindet, und danach läßt man den Ansatz noch über Nacht bei Raumtemperatur stehen.

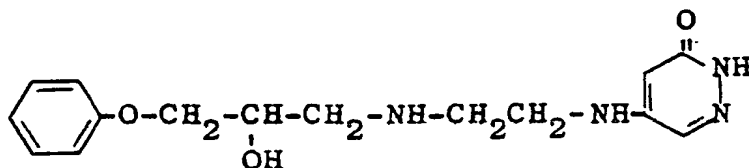
Die so erhaltene Reaktionsmischung wird filtriert, der im
20 wesentlichen aus dem Katalysator bestehende Filtrerrückstand R_1 wird aufbewahrt, das Filtrat wird zur Trockenen eingedampft. Der Eindampfrückstand wird mit 50 ml Wasser gut durchgeknetet und die erhaltene Suspension abgesaugt. Man erhält so den Filtrerrückstand R_2 .

25

Der Filtrerrückstand R_1 wird mit 50 ml Ethanol unter Erwärmen durchgeschüttelt und die Suspension vom Katalysator abfiltriert. Das Alkoholfiltrat wird eingedampft, der Ein-
30 dampfrückstand mit dem Filtrerrückstand R_2 vereinigt und beide gemeinsam aus Wasser umkristallisiert. Man erhält 2,0 g ($\sim 82\%$) d.Th.)

N-(3-Phenoxy-2-hydroxypropyl)-N'-[3-oxopyridazyl-(5)]-ethyldiamin der Formel

35



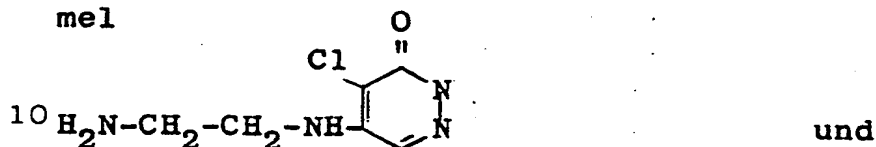
1 Schmelzpunkt 151 - 153°C

Analyse:	C	H	N	O
berechnet: $C_{15}H_{20}N_4O_3$	59,18	6,63	18,41	15,78
gefunden:	59,1	6,2	18,4	16,0

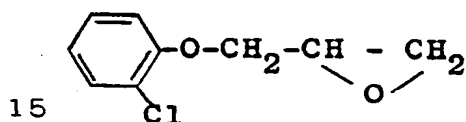
5

Beispiel 7

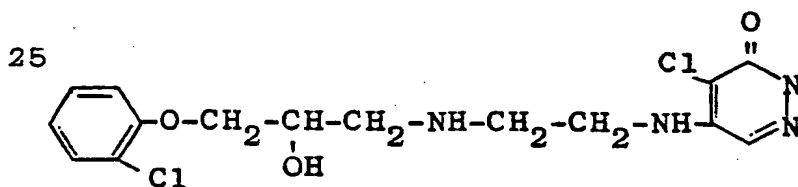
2 g N-[4-Chlor-3-oxopyridazyl-(5)]-ethylendiamin der Formel



1,95 g o-Chlorphenyl-glycidether der Formel



werden in 20 ml wasserfreiem Ethanol zunächst 24 Std. bei Raumtemperatur und dann noch 40 Std. unter Sieden am Rückflußkühler gerührt. Dann wird der Ansatz abgekühlt und der ausgeschiedene Niederschlag abgesaugt. Der Filtrerrückstand
20 wird nochmals aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 3,1 g (78,3 % d.Th.) N-[3-(o-Chlorphenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[4-chlor-3-oxo-pyridazyl-(5)]-ethylendiamin der Formel



vom Schmelzpunkt 170-172°C

30 Analyse

	C	H	Cl	N	O
berechnet: $C_{15}H_{18}Cl_2N_4O_3$	48,24	4,86	19,02	15,01	12,86
gefunden:	48,3	4,8	19,2	15,5	12,6

Das in obigem Beispiel eingesetzte N-[4-Chlor-3-oxo-pyridazyl-(5)]-ethylendiamin wurde wie folgt hergestellt:

35

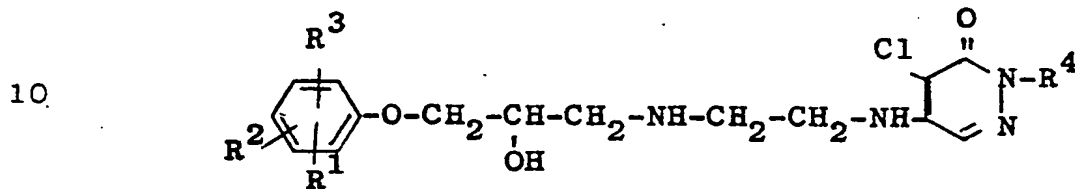
Zu einer Lösung von 400 g Ethylendiamin in 100 ml absol. Ethanol wurden 11 g 4,5-Dichlor-pyridazinon-(3)-gegeben und die Mischung im Autoklaven 12 Std. auf 120°C erhitzt.

1 Nach dem Abkühlen wurde die erhaltene Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.



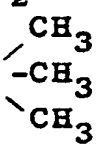


Ausbeut : 9 g ($\sim 71,6\%$ d. Th.).

5

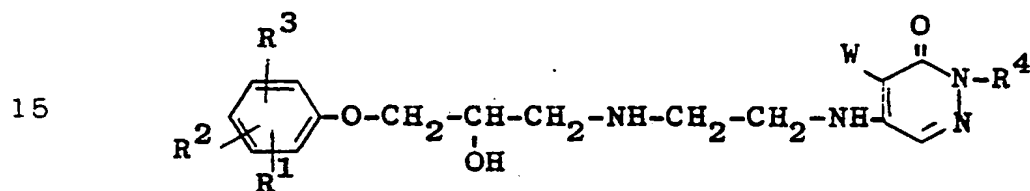
Entsprechend den Beispielen 1 - 7 wurden die in der nachfolgenden Tabelle genannten Verbindungen hergestellt:



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Fp.:
15	4-OC ₄ H ₉	H	H	-CH ₃	92°C
	2-OC ₂ H ₅	H	H	H	185°C (.HCl)
	2-OC ₂ H ₅	H	H	-C ₂ H ₅	83°C
20	4-OCH ₃	H	H	H	213°C (.HCl)
	4-OC ₅ H ₁₁	H	H	H	223°C (.HCl)
	2-CH ₃	H	H	H	228°C (. HCl)
25	H	H	H	H	198°C (. HCl)
	4-OC ₄ H ₉	H	H	H	210°C (. HCl)
	3-OCH ₃	H	H	H	213°C (. HCl)
30	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	-CH ₃	69°C
	2-OCH ₃	3-OCH ₃	4-OCH ₃	-C ₃ H ₇	199°C (. HCl)
	2-	H	H	H	224°C (. HCl)
35	2-OCH ₂ -CH=CH ₂	H	H	-CH ₃	111°C
	2-	H	H	-C ₂ H ₅	109°C

1	R ¹				
	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	H	218°C (. HCl)
	4-NH-CO-CH ₃	H	H	-C ₃ H ₇	197°C (. HCl)
5	2-O-CH ₂ -C≡CH	H	H	-CH ₃	121°C
	4-NH-CO-NH ₂	H	H	H	113°C
	2- 	H	H	H	68°C
10	4-NH-CO-N 	H	H	-C ₂ H ₅	219°C (. H Cl)
	4-CH ₂ -O-CH ₃	H	H	H	117°C
	4-C 	H	H	-C ₄ H ₉	71°C
15	2-CO-CH ₃	H	H	H	193°C (. HCl)
	2-CH ₂ -OC ₂ H ₅	H	H	-CH ₃	211°C (. HCl)
20	4-NH-CO-NH-C ₂ H ₅	H	H	H	217°C (. HCl)
	4-NH-CO-NH- 	H	H	H	119°C
	4-NH-CO-NH-CH ₂ -CH-CH ₂	H	H	-C ₃ H ₇	231°C (. HCl)
	2-Cl	6-Cl	H	-C ₃ H ₇	101°C
25	2-CH ₃	4-CH ₃	H	-CH ₃	74°C
	2-CH ₃	6-CH ₃	H	H	198°C (. HCl)
	H-OC ₂ H ₄ -OC ₂ H ₅	H	H	-C ₂ H ₅	206°C (. HCl)
30	4-OCH ₂ -CH ₂ -OH	H	H	-CH ₃	89°C
	4-C ₂ H ₅	H	H	-C ₂ H ₅	102°C
	2-OCH ₃	4-CH ₂ -CH-CH ₂	H	-CH ₃	107°C
	3-CF ₃	H	H	H	216°C (. HCl)
	4-OH	H	H	-C ₂ H ₅	122°C
35	2-Cl	4-Cl	H	H	199°C (. HCl)
	4-O-CH ₂ - 	H	H	-C ₂ H ₅	204°C (. HCl)

1	4-NO ₂	H	H	H	57°C
	2-Cl	4-Cl	H	-CH ₃	87°C
	4-Br	H	H	-C ₂ H ₅	223°C (. HCl)
5	2-H	H	H	H	196°C (. HCl)
	2-CH ₃	4-NO ₂	H	H	112°C
	3-CH ₂	4-Cl	H	-C ₄ H ₉	208°C (. HCl)
	2-CH ₂ -C≡CH	H	H	-C ₂ H ₅	74°C
10	2-CH ₂	3-CH ₃	5-CH ₃	-C ₃ H ₇	121°C

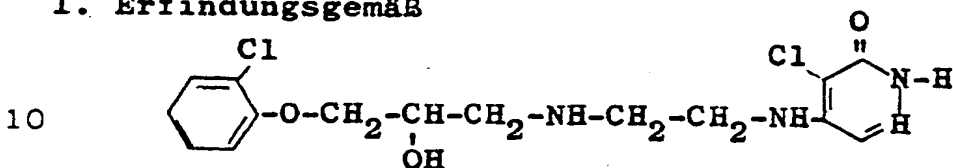


	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	W	Fp:
20	4-OC ₄ H ₉	H	H	H	Br	221°C (. HCl)
	2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	H	Br	166°C (. HCl)
	4-NH-CO-N ₂ O	H	H	H	Br	208°C (. HCl)
25	2-O-CH ₂ -C≡CH	H	H	H	Br	188°C (. HCl)
	2-CH ₃	4-CH ₃	H	CH ₃	Br	87°C
	2 Cl	H	H	H	Br	159°C
	3-OCH ₃	H	H	H	Br	162°C
30	2-OC ₂ H ₅	H	H	H	Br	200°C (. HCl)
	2-Cl	H	H	H	H	143°C
	3-CH ₃ O	H	H	H	H	149°C
	2-OC ₂ H ₅	4-Cl	H	H	H	168°C
35	2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	4-OCH ₃	H	H	H	154°C

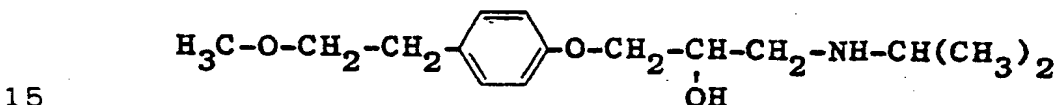
1 Die wesentliche technische Überlegenheit der erfindungs-
 gemäß n V rbindungen gegenüber einem typisch n V rtreter
 bekannter Handelsprodukte gleicher Wirkungsrichtung und
 ähnlicher chemischer Struktur, dem Metoprolol, ergibt sich
 5 aus folgenden pharmakologischen Vergleichsdaten.

Strukturen der verglichenen Verbindungen

1. Erfindungsgemäß



2. Metoprolol:



1. Wirkung auf den Kreislauf des narkotisierten Hundes

1.1. β -Receptoren-Blockade

20 Am pentobarbital-narkotisierten Hund hemmt die erfin-
 dungsgemäße Verbindung den Isoprenalin-bedingten Kon-
 traktilitäts- und Herzfrequenzanstieg mit einer ED_{50}
 von 0,003 mg/kg i.v., während der entsprechende Wert
 für Metoprolol 0,14 mg/kg beträgt. Die erfindungs-
 25 gemäße Verbindung ist demnach am Herzen ca. 40 mal
 wirksamer als Metoprolol (und 11 mal stärker als
 Propranolol).

30 Der Vergleich der Hemmung der kardialen β -Receptoren
 mit der der Blutgefäße ED_{50} (Herz) : ED_{50} (Gefäß),
 welcher als Maß für die Kardioselektivität anzusehen
 ist, ergab für die erfindungsgemäße Verbindung ein
 Verhältnis von 1 : 76 und für Metoprolol von 1 : 18.
 Die erfindungsgemäße Verbindung wirkt demnach deutlich
 35 kardioselektiver.

1 1.2. Hämodynamik

Das hämodynamische Wirkprofil der erfindungsgemäßen Verbindung am pentobarbital-narkotisierten Hund ist charakterisiert durch einen deutlichen Abfall des Blutdruckes (-35 mmHg bei 0,05 mg/kg i.v., Metoprolol -5 mmHg), des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP - 2mmHg, Metoprolol + 2 mm Hg) und des totalen peripheren Widerstandes (TPR - 1191 dyn. sec. cm⁻⁵, Metoprolol - 135 dyn. sec. cm⁻⁵) ohne von einer Verminderung der Kontraktilität des Herzens begleitet zu sein, welche bei Metoprolol besonders in höheren Dosen ausgeprägt vorhanden ist.

Ein Absinken der Kontraktilität und der Herzleistung wird bei der erfindungsgemäßen Verbindung durch eine mäßige intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA), welche etwa 1/3 der des Pindolos beträgt, verhindert.

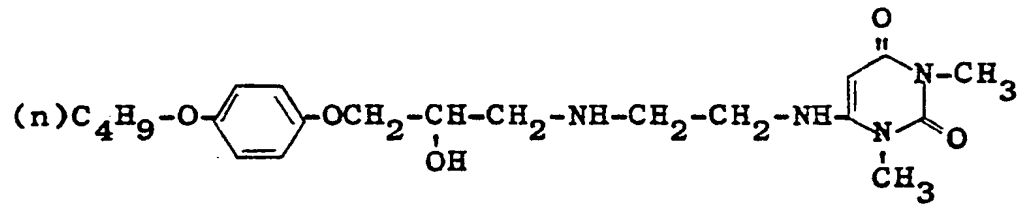
Die erfindungsgemäße Verbindung hat somit ein günstigeres hämodynamisches Wirkprofil als Metoprolol, da es einerseits über eine Senkung des TPR die Nachlast und andererseits auch die Vorlast des Herzens vermindert, ohne negativ inotrop zu wirken.

2. Wirkung am wachen renal-hypertonen Hund

Metoprolol besitzt in der Dosis 3,0 mg/kg p.o. praktisch keine akute blutdrucksenkende Wirkung am wachen renal-hypertonen Hund (Δ BD_s - 6 mmHg, Δ BD_d -3 mmHg), während die erfindungsgemäße Verbindung bereits in der Dosis 0,2 mg/kg p.o. den systolischen Blutdruck um -28 mmHg und den diastolischen um -15 mmHg vermindert.

Durch Prüfung in analoger Weise ergeben sich für weitere erfindungsgemäße Verbindungen und für eine aus der DE-OS 2819629 bekannte, strukturell vergleichbare Verbindung der Formel

1



5

Die aus folgender Tabelle ersichtlichen pharmakologischen
Wirkungsdaten:

10

15

20

25

30

35

1

5

10

15

20

25

30

35

R^1	R^2	R^3	R^4	X	β_1 -Blockade ED ₅₀ mg/kg	Kardiose- lectivity ED ₅₀ Herz ED ₅₀ Gefäß	LVEDP Dosis mg/kp/ Δ p	TPR Dosis /	$\left[\frac{\text{dyn cm}}{\text{sec}^5} \right]$
2-Cl	H	H	H	Cl	0,05 i.d. 0,003 i.d.	$\frac{1}{76}$	0,05 i.v.	0,05	-1191
2-OC ₄ H ₉	H	H	H	Cl	0,008 i.v.	$\frac{1}{30}$	0,05 i.v.	0,05	- 530
2-OC ₄ H ₉	H	H	H	-CH ₃ Cl	0,007 i.v.	$\frac{1}{30}$	0,05 i.v.	0,05	- 620
2-Cl	H	H	H	Br	0,0008 i.v.	$\frac{1}{81}$			
					0,0023 i.v.	$\frac{1}{127}$			
2-OC ₂ H ₅	H	H	H	Br	0,0049 i.v.	$\frac{1}{20}$			
H	H	H	H	Br	0,0009 i.v.	$\frac{1}{743}$	0,05		-5,33
H	H	H	H	H	0,009 i.v.	$\frac{1}{4}$			
Metoprolol					0,3 i.d. 0,14 i.v.	$\frac{1}{18}$	+2,7	0,05	- 135
Verbindung bek. aus DE-OS 28 19 629					0,0096 i.v.		4,0 i.v.	0,05	0

R^1	R^2	R^3	R^4	X	Dosis mg/kg	Blutdruck $\Delta P_s / \Delta P_d$ [mmbar]	ISA	k-Strophanthin Arrhythmien- Hemmung
2-Cl	H	H	H	Cl	0,2 p.o.	-37 -20	1 3	+
2-OC ₄ H ₉	H	H	H	Cl	1 p.o.	-53 -40		+
2-OC ₄ H ₉	H	H	-CH ₃	Cl	0,1 p.o.	-33,3 -26,7		+
2-Cl	H	H	H	Br	0,01 i.v.	-20 -20		
2-OC ₂ H ₅	H	H	H	Br	0,001 i.v.	-40 -6,7		
H	H	H	H	Br	0,5 i.v.	-100 -66,7		
					0,025 i.v.	-40 -33,3		
					0,064 i.v.	-53,3 -40	1 3	
	H	H	H	H	0,04 i.v.	-33,3 -20	1 3	
					0,01 i.v.	-26,7 -20		
					0,004 i.v.	-33,3 -26,7		
Metoprolol					3,0	0 0	0	0
Verbindung bek. aus DE-OS 28 19 629					4,0 i.v.	0 0	0	0

i.d. = intraoduodenal
ED = Effektivdosis

Erläuterung n: i.v. = intravenös
p.o. = per os, oral

- 1 Die in obiger Tabelle angegeben n Werte der intrinsischen
sympathomimetischen Aktivität (ISA) sind relativ zu dem
als Standard geltend n Pindolol angegeben.
- 5 Die pharmakologischen Werte zeigen, daß die erfindungs-
gemäßen Verbindungen sich gegenüber den nächstvergleich-
baren bekannten Verbindungen durch ein besonders ausgewo-
genes Wirkungsspektrum auszeichnen. Neben der gegenüber
den aus der DOS 2819629 bekannten Verbindungen um minde-
10 stens 100% verbesserten Wirksamkeit bezüglich β_1 -Blockade
sind es die günstige, akute blutdrucksenkende Wirkung und
insbesondere die sehr ausgewogene intrinsische sympathomi-
methische Aktivität (ISA), die einerseits ein Absinken der
Kontraktilität verhindert, andererseits aber noch nicht zu
15 einem unerwünschten Anstieg der Herzfrequenz führt, die
den Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen besonders
vorteilhaft erscheinen lassen.

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen,
insbesondere gegenüber den aus der DOS 2819629 bekannten,
20 ist ihre bessere Gewebeverträglichkeit. Dadurch werden bei-
spielsweise bei i.v.-Applikation lokale Reizerscheinungen
weitgehend vermieden.

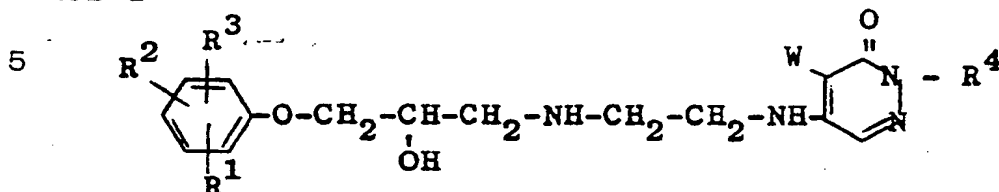
Aufgrund der genannten vorteilhaften Wirkungskombination
25 sind die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders geeignet
zur Therapie und Prophylaxe des Myocardinfarkts.

Die Tagesdosis für Erwachsene liegt hierbei im Bereich
von 5 - 30 ml als Einzeldosis oder auch verteilt auf 2 - 3
30 Einzeldosen.

Die Applikation erfolgt vorzugsweise peroral oder intra-
venös.

1 P a t e n t a n s p r ü c h e

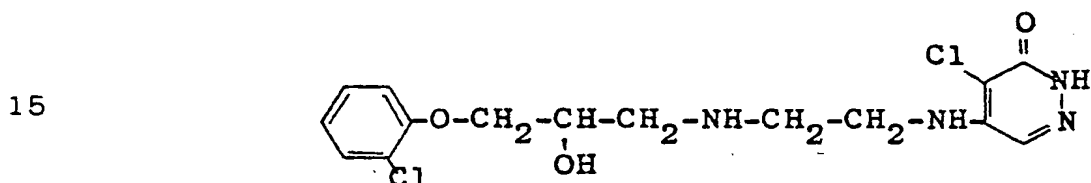
1. Basisch substituierte Pyridazine der allgemeinen Formel I



10 worin R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Alkyl, Alkoxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Phenyl, Alkoxy, Hydroxyalkoxy, Alkoxy-alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Cy-
15 cloalkoxy, Phenalkoxy, Alkanoyl, Acylamino, einen $-NH-CO-R^9$ Rest, wobei R^9 für Morpholino, Piperidino oder 1-Pyrrolidinyl steht, einen gegebenenfalls substituierten Ureido-Rest, und R^4 Wasserstoff oder niederes Alkyl und W Wasserstoff, Chlor oder Brom bedeuten, sowie deren Säureadditionssalze.

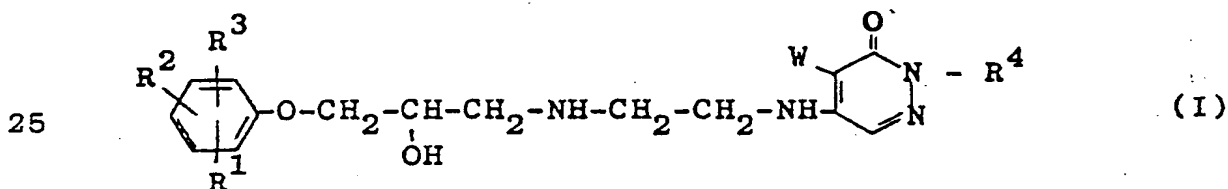
2. Basisch substituierte Pyridazine nach Anspruch 1, da-
20 durch gekennzeichnet, daß R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Alkyl mit 1 bis 8 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 6 C-Atomen, Alkenyl mit bis zu 6 C-Atomen, Alkinyl mit bis zu 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit einer Ringgröße von 5
25 bis 8 C-Atomen, Cycloalkenyl mit einer Ringgröße von 5 bis 8 C-Atomen, Phenyl, Alkoxy mit 1 bis 8 C-Atomen, Hydroxyalkoxy mit 2 bis 6 C-Atomen, Alkoxy-alkoxy mit insgesamt bis zu 8 C-Atomen, Alkenyloxy mit bis zu 6 C-Atomen, Alkinyloxy mit bis zu 6 C-Atomen, Cycloalkoxy mit einer Ring-
30 gröÙe von 5 bis 8 C-Atomen, Benzyloxy, Phenethyloxy, Alkanoyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Acylamino mit bis zu 11 C-Atomen im Acylrest, einen $-NH-CO-R^9$ -Rest, wobei R^9 für Morpholino, Piperidino oder 1-Pyrrolidinyl steht, Ureido, Ureido
35 in 3-Stellung monosubstituiert durch Cycloalkyl mit 5 oder 6 C-Atomen, Ureido in 3-Stellung mono- oder disubstituiert durch Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und/oder Alkenyl mit 3 bis 6 C-Atomen bedeuten.

- 1 3. Verbindungen nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß nur einer der Substituenten R^1 , R^2 oder R^3 ungleich Wasserstoff ist.
- 5 4. Verbindungen nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R^4 Wasserstoff ist.
5. Verbindungen nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß einer der Substituenten R^1 , R^2 oder R^3
- 10 Halogen und die beiden anderen Wasserstoff bedeuten.
6. Die Verbindung der Formel



und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze.

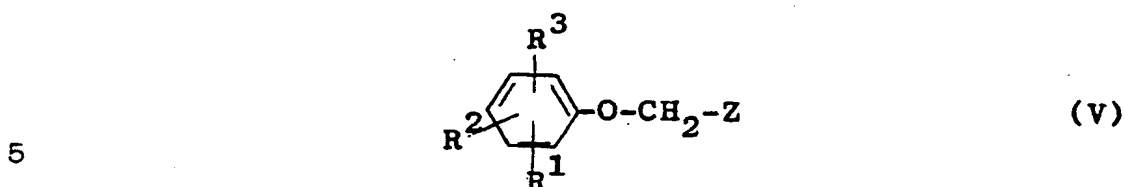
- 20 7. Verfahren zur Herstellung basisch substituierter Pyridazine der allgemeinen Formel I



- worin R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff,
- 30 Halogen, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Alkyl, Alkoxyalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Phenyl, Alkoxy, Hydroxyalkoxy, Alkoxy-alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Cyclo-alkoxy, Phenalkoxy, Alkanoyl, Acylamino, einen $-NH-CO-R^9$ -Rest, wobei R^9 für Morpholino, Piperidino oder
- 35 1-Pyrrolidinyl steht, einen gegebenenfalls substituierten Ureido-Rest, und R^4 Wasserstoff oder niederes Alkyl und W Wasserstoff, Chlor oder Brom bedeuten, sowie deren Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß

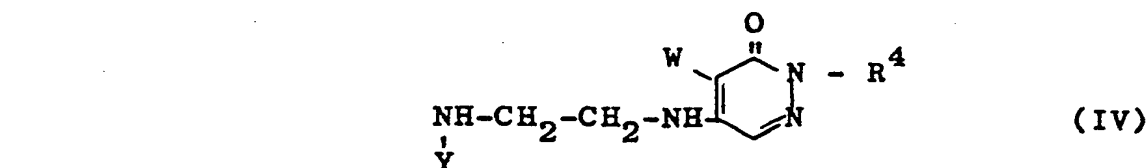
0054946

1 a) eine Verbindung der allgemein n Formel V



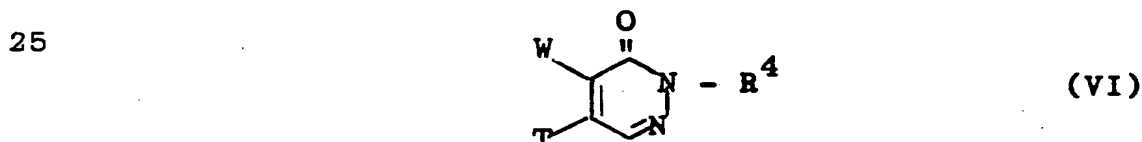
worin Z für $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{OH} \end{array}$ oder $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Hal}$ steht und Hal

Halogen bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen
10 Formel IV

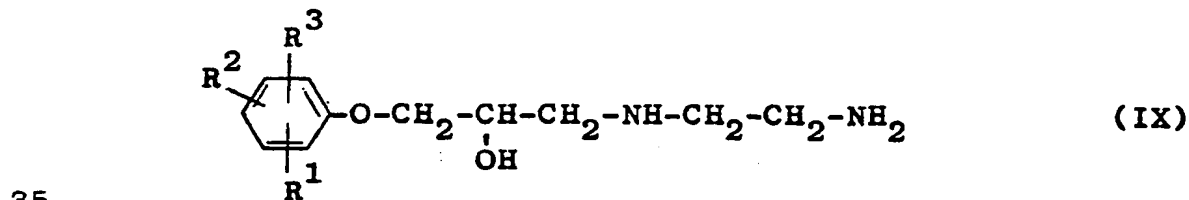


wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und W die obengenannten Bedeutungen
besitzen und wobei Y für Wasserstoff oder einen hydrogeno-
lytisch abspaltbaren Rest steht, umgesetzt und aus der ent-
standenen Verbindung ein hydrogenolytisch abspaltbarer Rest
20 Y durch Hydrogenolyse abgespalten und die erhaltene Verbin-
dung gegebenenfalls mit einer Säure zu einem Säureadditions-
salz umgesetzt wird oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



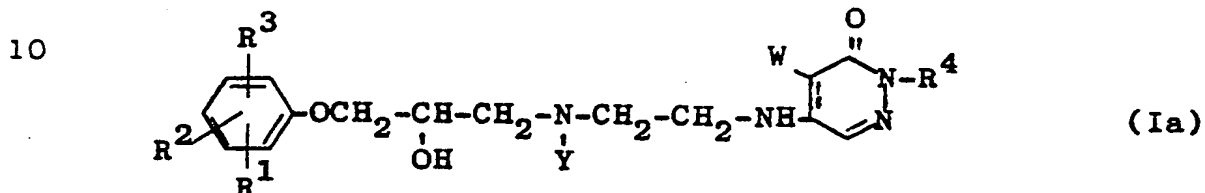
worin R^4 und W die obengenannten Bedeutungen haben und T
für Chlor oder Brom steht mit einer Verbindung der allge-
30 meinen Formel IX



worin R^1 , R^2 , R^3 die obengenannten Bedeutung n besitzen, um
gesetzt wird und die erhaltene V rbindung gegebenenfalls
mit einer Säure zu einem Säureadditionssalz umges tzt wird.

1 8. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß
W Chlor oder Brom ist.

9. Verfahren zur Herstellung basisch substituierter Pyri-
5 dazine der allgemeinen Formel I, in denen W Wasserstoff
ist und R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 genannten Be-
deutungen haben, dadurch gekennzeichnet, daß man ein ba-
sisch substituiertes Pyridazin der allgemeinen Formel Ia



15 worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Be-
deutungen haben und

W Chlor oder Brom und

Y Wasserstoff oder ein hydrogenolytisch abspaltbarer Rest
ist, in an sich bekannter Weise in einem Lösungs- oder

20 Dispergiermittel in Gegenwart eines Hydrierkatalysators
mit Wasserstoff hydriert.

10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß
eine Verbindung der Formel Ia eingesetzt wird, in der Y
25 Wasserstoff ist.

11. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame
Dosis eines basisch substituierten Pyridazins der allge-
meinen Formel I oder ein Säureadditionssalz davon, herge-
30 stellt nach einem der Ansprüche 1 bis 10, neben pharmaz u-
tisch zulässigen Träger- und Zusatzstoffen.

12. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 11, ent-
haltend zusätzlich noch eine oder mehrere andere pharma-
35 zeutisch wirksame Substanzen.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0054946

Nummer der Anmeldung
EP 81 11 0620

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
Y	<u>DE - A - 2 819 629</u> (CASELLA) * Seiten 1,2,5,6,12-23 * --	1,7-12	C 07 D 237/22
Y	<u>GB - A - 2 010 261</u> (VEB) * Seiten 1-11 * & DE - A - 2 844 497 --	1,7-12	
E	<u>DE - A - 3 023 369</u> (BOEHRINGER) * Seiten 1-18, 21 * -----	1,7-12	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.) C 07 D 237/00 239/00 C 07 C 93/00
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 29-03-1982	Prüfer FRANCOIS